

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-292873

(43)公開日 平成11年(1999)10月26日

(51)Int.Cl.⁶

C 0 7 D 401/14
213/73

識別記号

2 0 5

F I

C 0 7 D 401/14
213/73

2 0 5

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平10-112735

(22)出願日 平成10年(1998)4月7日

(71)出願人 000002912

大日本製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

(72)発明者 岡田 秀継

大阪府吹田市竹見台1丁目1番C24-407号

(72)発明者 福有 雅

奈良県奈良市大宮町2丁目3番5-702号

(72)発明者 千葉 勝巳

大阪府大阪市東住吉区杭全5丁目7番27-1205号

(74)代理人 弁理士 吉岡 拓之

(54)【発明の名称】 キノロンカルボン酸誘導体の製造方法およびその中間体

(57)【要約】

【課題】 抗菌性キノロンカルボン酸誘導体を工業的に製造する際の中間体およびその製造方法ならびにその中間体から最終目的化合物を工業的に製造する方法を提供する。

【解決手段】 2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン (化合物1) とその製造方法および化合物1と2-(3-プロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)-3-低級アルキルオキシアクリル酸低級アルキルエステルとを反応させ、引き続いて閉環反応を行い、次いで7位置換反応およびエステル部分の加水分解反応を順次行うことからなる最終目的化合物、すなわち1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸またはその生理的に許容される塩の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン。

【請求項2】 2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジンに次の一般式

【化1】 $Z-NH_2$

(式中、Zは保護基を意味する)で表される化合物またはアンモニアを反応させ、生成物が保護基を有するときはこれを脱離することを特徴とする2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの製造方法。

【請求項3】 保護基Zがフェニルメチル基(該フェニル基は置換されていてもよい)である請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸またはその生理的に許容される塩の製造方法であって、2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンと2-(3-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)-3-低級アルキルオキシアクリル酸低級アルキルエステルとを反応させ、引き続いて閉環反応を行って1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸低級アルキルエステルとなし、これに3-メチルアミノアゼチジンを反応させて1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸低級アルキルエステルとなし、次いでそのエステル部分を加水分解し、そして、遊離体を得られたときはこれを任意に生理的に許容される塩に変換するか、もしくは塩を得られたときはこれを任意に遊離体に変換することを特徴とする前記キノロンカルボン酸誘導体またはその生理的に許容される塩の製造方法。

【請求項5】 2-(3-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル)-3-低級アルキルオキシアクリル酸低級アルキルエステルに含まれるふたつの低級アルキル基が同一または異なってメチル基またはエチル基である請求項4記載の製造方法。

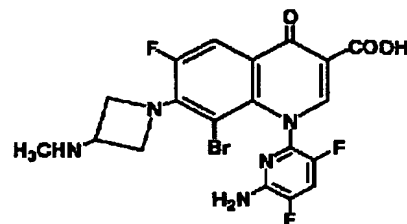
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記構造を有するキノロンカルボン酸(以下、最終目的化合物ということもある)を製造するための中間体、その中間体自体の製造方法およびその中間体から最終目的化合物またはその生理的に許容される塩の製造方法に関する。

【0002】

【化2】



【0003】前記構造を有する最終目的化合物またはその生理的に許容される塩は、優れた抗菌剤として有用であり、その構造上の特徴は1位の置換基にある。

【0004】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】国際公開公報WO97/11068号公報の参考例1、2、3および実施例2、37、41の項には、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン(以下、化合物(A)ということもある)から出発して、数工程を経て本発明における最終目的化合物を製造することが記載されている(以下、この方法を公知方法という)。しかし、この公知方法は収率面などにおいて、工業的製法としては満足なものではない。

【0005】また、公知方法では、2-アミノ-6-tert-ブチルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン(以下、化合物1'ということもある)を中間体として使用しているが、この化合物は油状物質である故に取扱いが不便であり、しかも不安定である。

【0006】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、最終目的化合物の工業的な製造方法の確立を目指して鋭意検討した結果、化合物1'に換えて2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン(以下、化合物(1)ということもある)を中間体として使用し、そして、特定の工程の組み合わせを採用することにより最終目的化合物に至る収率を大幅に改善することに成功して本発明を完成した。

【0007】なお、化合物(1)、すなわち、2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンは、前記国際公開公報には具体的に開示されていない化合物である。

【0008】本発明は、中間体たる2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンに関するものである。

【0009】また、本発明は、中間体たる2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの製造方法に関するものである。更に詳細には、本発明は2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジンに次の一般式

【0010】

【化3】 $Z-NH_2$

(式中、Zは保護基を意味する)で表される化合物またはアンモニアを反応させ、生成物が保護基を有するときはこれを脱離することからなる2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの製造方法に関するものである。

4

10

【0012】これらの本発明は、次の〔化4〕で表される反応式により説明される。なお、次の反応式において、Zは保護基であり、RおよびR'は同一または異なる低級アルキル基を意味する。

【化4】



50

チル基（該フェニル基は置換されていてもよい）が好適であり、このような保護基を有する化合物〔化3〕と化合物（A）との反応は、両化合物を1-メチル-2-ピロリドンの如き溶媒に溶解し、150℃前後において数十時間、攪拌することにより実施でき、目的とする化合

物 (B) が、好収率で得られる。化合物 B は精製することなく次の保護基の脱離工程に付すことができる。この他、保護基 Z の例としては tert-ブチル基やフルフリル基が挙げられる。

【0015】化合物 (B) から化合物 (1) への工程は、保護基の脱離工程であり、常法により実施できる。すなわち、本工程は、保護基 Z の性質により化合物

(B) を酸性もしくは塩基性条件下で加水分解したり、加水素分解することにより行える。例えば、保護基 Z がベンジル基の如きフェニルメチル基 (該フェニル基は置換されていてもよい) である化合物 (B) は、トリフル

オロメタンスルホン酸で加水分解するのが有利であり、およそ 80 ないし 90% の収率で目的とする化合物 (1) を得ることができる。更に、これらの保護基の脱離は、パラジウム-炭素の如き触媒の存在下、加水素分解反応に付すことによっても行える。

【0016】また、化合物 (1) は、閉鎖された反応容器中で化合物 (A) にアンモニアを反応させることによっても、直接製造することができる。

【0017】このようにして得られる化合物 (1) は、結晶性であって、精製しやすく、安定性に優れているのみならず、次の工程を収率よく遂行する機能を有している。

【0018】化合物 (1) と化合物 (2) とを反応させ、引き続いて閉環反応に付して化合物 (3) を得る工程、化合物 (3) に 3-メチルアミノアゼチジンを反応させて化合物 (4) を得る 7 位置換反応の工程および化合物 (4) のエステル部分を加水分解して最終目的化合物 (5) とする工程は、いずれも常法により実施できる。

【0019】例えば、化合物 (1) から化合物 (3) への工程は、3-プロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル、オルトギ酸エチルおよび無水酢酸からなる混合物を 110℃ 前後で数時間攪拌して化合物

(2) を得、これを N, N-ジメチルホルムアミドの如き溶媒中、化合物 (1) と混合攪拌して化合物 (2') を得、これを精製するか、または、精製せずに、炭酸カリウムの如き塩基を加えて室温近辺で数日間攪拌することにより実施できる。本工程の収率は、およそ 80 から 90% である。

【0020】化合物 (3) から化合物 (4) への工程は 7 位置換反応である。本工程は、トリエチルアミンの如き塩基の存在下、化合物 (3) と 3-アミノメチルアゼチジンとを 50 ないし 100℃ で数時間攪拌することにより実施できる。本工程の収率は通常、90% 以上である。

【0021】化合物 (4) から最終目的化合物 (5) への工程は、化合物 (4) のエステル部分を加水分解することにより実施できる。本工程の収率は、通常、90% 以上である。なお、7 位置換反応とエステルの加水分解

反応とを逆にしても、最終目的化合物は得られるが、約 10% 程度の収率の低下が見られる。

【0022】これらの一連の工程における収率は、極めて良好であり、化合物 (A) から最終目的物 (5) にいたる全収率は約 60% 前後であり、化合物 (1) から最終目的物 (5) にいたる全収率は約 70% 前後である。

【0023】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

10 【0024】〔実施例 1〕 2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの製法

【0025】2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン [化合物 (A)] 80 g を 1-メチル-2-ピロリドン 400 ml に溶解し、これに室温でベンジルアミン 237 ml を 25 分間で滴下した。室温で 7 時間攪拌した後、150-160℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、約 2000 ml の氷水中に注ぎ、トルエン約 2000 ml を加えた。希硫酸水で酸性 (pH 4-5) とした後、分液した。トルエン層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。更に活性炭で処理し、溶媒を減圧下留去して化合物 (B)、すなわち、2, 6-ジベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの粗生成物を、結晶を含む油状物として得た。この結晶は純粋な化合物 B であった (融点 35-36℃)。

【0026】トリフルオロメタンスルホン酸 117 ml をトルエン 1000 ml に加えた。これに、前項で得た 2, 6-ジベンジルアミノ-3, 5-ジフルオロピリジンの粗生成物の全部を 1000 ml のトルエンに溶解したものを室温で 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、70-80℃ で 5 時間加熱した後、反応液を 1000 ml の水中に注ぎ、硫酸水 (濃硫酸 100 ml / 水 900 ml) を加えて抽出した。更に、有機層を前記硫酸水で 3 回洗浄した (硫酸水は合計 2000 ml を使用した)。水層を合わせてトルエン 1000 ml で洗浄した後、水酸化ナトリウム 510 g と水 1500 ml からなる溶液を加え、一夜、攪拌した。酢酸エチルで 3 回 (合計 3500 ml 使用) 抽出し、抽出液を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。更に活性炭で処理し、溶媒を減圧下留去して、残渣にジイソプロピルエーテルを加えた。析出結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、50℃ で減圧乾燥して化合物 (1)、すなわち、2, 6-ジアミノ-3, 5-ジフルオロピリジン 64.7 g を得た。なお、本実施例における全収率は 84% であった。融点: 151-153℃ (分解)

【0027】〔実施例 2〕 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造

50 【0028】3-プロモ-2, 4, 5-トリフルオロペ

7

ンゾイル酢酸エチルエステル10.0gにオルトギ酸エチル7.7mlと無水酢酸7.3mlを加え、110-120℃で3時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、これに実施例1で得た2,6-ジアミノ-3,5-ジフルオロピリジン4.6gを加えて室温で1時間攪拌した。次に炭酸カリウム5.1gを加え、室温で3日間攪拌した。反応液に水を加え、希塩酸でpH4-5となし、室温で30分間攪拌した。析出結晶を濾取し、水で洗浄した後、エタノールから再結晶して化合物(3)、すなわち1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル11.6g(収率82%)を得た。

融点: 241-242℃

【0029】〔実施例 3〕 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造

【0030】実施例2で得た1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル920mgを1-メチル-2-ピロリドン5mlに溶解し、3-メチルアミノアゼチジン258mgとトリエチルアミン0.42mlを加え、50-60℃で2時間攪拌した。冷却後、反応液に水20mlを加え析出結晶を濾取し、水、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗浄して化合物

(4)、すなわち、1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル960mg(収率91%)を得た。

融点: 243-249℃(分解)

*

8

*【0031】〔実施例 4〕 1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の製造

【0032】実施例3で得た1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル500mgを1N-水酸化ナトリウム水溶液2mlと水3mlおよびエタノール2.5mlからなる混液に懸濁し、50-60℃で4時間攪拌した。同温で10%酢酸水1.18mlを3分間で滴下した。反応液を80-90℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却した。析出結晶を濾取し、水-エタノール(2:1)混液で洗浄して最終目的化合物、すなわち、1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-プロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸440mg(収率93%)を得た。

融点: 195-198℃(分解)

【0033】以上の実施例において、化合物(A)(実施例1)から最終目的化合物(実施例4)にいたる収率は58%であり、化合物(1)(実施例2)から最終目的化合物(実施例4)にいたる収率は69%であった。

【0034】

【発明の効果】公知方法における化合物1'(中間体)は不安定な油状物質であり、その取扱いが不便であるのに対して、本発明化合物(1)(中間体)は、それ自体安定な結晶であり、取扱いに何らの不便もない。また、本発明の中間体(1)の製造方法および最終目的物の製造方法は、収率において公知方法よりも遙に優れている。

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11292873 A**

(43) Date of publication of application: **26 . 10 . 99**

(51) Int. Cl.

C07D401/14
C07D213/73

(21) Application number: **10112735**

(22) Date of filing: **07 . 04 . 98**

(71) Applicant: **DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **OKADA HIDE TSUGU**
FUKUARI MASA
CHIBA KATSUMI

(54) **PRODUCTION OF QUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREOF**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as an intermediate for producing in high yield a quinolonecarboxylic acid derivative in the form of stable crystal, easy to handle as an excellent antimicrobial agent.

SOLUTION: This new compound is

2,6-diamino-3,5-difluoropyridine which is obtained by reaction of 2,3,5,6-tetrafluoropyridine with a compound of the formula $Z-NH_2$ (Z is a protecting group) (e.g. benzylamine) or ammonia to form a product; wherein if the product bears a protecting group, it is eliminated. This new compound is useful as an intermediate for producing 1-(6-amino-3,5-difluoropyridin-2-yl)-8-bromo-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-methylaminoazetidin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO